UNTERSUCHUNGEN DER KREISLAUFWIRKUNGEN VON CLONIDIN (CATAPRESAN^{R}) AN WACHEN ZWERGSCHWEINEN NACH VORBEHANDLUNG MIT RESERPIN (SERPASIL^{R})

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

ERNEST WILSON

aus

Saltpond/Ghana

Bonn 1976

UNTERSUCHUNGEN DER KREISLAUFWIRKUNGEN VON CLONIDIN (CATAPRESAN^{R}) AN WACHEN ZWERGSCHWEINEN NACH VORBEHANDLUNG MIT RESERPIN (SERPASIL^{R})

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

ERNEST WILSON

aus

Saltpond/Ghana

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. G. Tauberger

2. Gutachter: Prof. Dr. A. W. v. Eiff

Druck: V + V Sofortdruck, Bonn

Aus dem Pharmakologischen Institut der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. R. Domenjoz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DEM VOLK VON AZANIA, ZIMBABWE UND NAMIBIA

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523713_0023

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	7
METHODE	8
ERGEBNISSE	11
Orientierende Versuche mit Reserpin und Clonidin	11
Kontrollversuche mit Clonidin (Serie K)	13
Versuche mit Reserpin und Clonidin (Serie R)	14
DISKUSSION	19
ZUSAMMENFASSUNG	21
LITERATURVERZEICHNIS	22
LEBENSLAUF	26

E I N L E I T U N G

Untersuchungen von TAUBERGER u. Mitarb. (1976a) an narkotisierten Katzen ergaben, daß Clonidin im Dosisbereich von 3,7 - 30 mcg/kg i.v., d.h. bis zur ca. 12fachen therapeutischen Einzeldosis, nur zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führte. Auch eine Dosiserhöhung bis 120 mcg/kg erzeugte keine Zunahme der blutdrucksenkenden Wirkung, so daß sich die Frage einer Kombination von Clonidin mit anderen Antihypertonika stellte.

Versuche an narkotisierten Katzen nach Vorbehandlung mit zwei Injektionen von 0,3 mg Reserpin/kg i.m. im Abstand von 24 Std. zeigten, daß der nach Reserpingaben abgefallene Blutdruck durch zusätzliche Zufuhr von 7,5 - 30 mcg Clonidin/kg nicht weiter gesenkt wurde. Eine Hemmung der blutdrucksteigernden Nikotinwirkung, die bei unvorbehandelten Tieren bereits nach 3,7 mcg/kg auftrat, war nach Vorbehandlung erst nach 30 mcg/kg signifikant stärker als ohne Reserpin (TAUBERGER u. Mitarb., 1976b).

Da die bisherigen Untersuchungen an narkotisierten und mit Succinylcholin relaxierten Tieren durchgeführt wurden, beschäftigten sich die folgenden Untersuchungen mit den Wirkungen von Reserpin und Clonidin bei alleiniger oder kombinierter Gabe an wachen Zwergschweinen. Diese Tierart weist in bezug auf einige für den Kreislauf wichtige Funktionen eine größere Ähnlichkeit mit dem Menschen auf als andere Spezies, insbesondere Läuftiere wie Hund und Katze (LUMB u. SINGLETARY, 1962; ENGELHARDT, 1963; BOHN u. HENNER, 1968; HOHNS, 1970; TAUBERGER u. Mitarb., 1976c).

METHODE

Versuchstiere waren zwölf sterilisierte Göttinger Miniaturschweine männlichen Geschlechts im Gewicht von 9,5 - 24 kg. Die Tiere bekamen 0,8 kg Futter pro Tag in zwei Teilgaben (Sauenfutter "E" der Fa. HEMO MOHR KG Hann. Münden) und Wasser ad libitum.

Die für eine streßfreie Blutdruckregistrierung und i.v. Injektionen erforderliche Präparation erfolgte 24 Std. vor den Versuchen. Benutzt wurde eine Inhalationsnarkose mit 0,75 - 1,5 Vol % Halothan und 66 Vol % Stickoxydul im halboffenen System über eine Gesichtsmaske mit einem Stephen-Slater-Nichtrückatmungs-Ventil. Nach Freilegen und Katheterisieren der A. und V. saphena an der Innenseite des linken oder rechten Oberschenkels wurde die Wunde vernäht und verbunden. Die nach außen geführten Katheter blieben zugänglich. Nach der Präparation wurden die Tiere bis zum Versuch im Tierstall unter normalen Bedingungen gehalten und gefüttert.

Die Versuche erfolgten vor oder nach Vorbehandlung mit Reserpin 24 Std. nach der Präparation an wachen Tieren. Dazu wurden die Tiere in einem aus Metallträgern und einer Hängematte aus Segeltuch bestehenden Haltegestell ungefesselt untergebracht (TAUBERGER u. Mitarb., 1976c). Dadurch wurde eine Lagerung der Tiere ermöglicht, bei der Kopf und Körper gestützt waren, während die Läufe ohne Bodenberührung freiblieben. Es folgte der Anschluß des arteriellen Katheters an ein Statham-Element P 23 Db und das Anlegen und Fixieren von Plattenelektroden für die EKG-Ableitungen I-III. Der Registrierung diente ein Varioscript der Fa. Schwarzer, München.

An fünf wachen Zwergschweinen wurden orientierende Versuche mit Reserpin und Clonidin durchgeführt. Dazu wurden die Tiere in der oben beschriebenen Weise präpariert. Die Normalwerte des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden 24 Std. später, vor der ersten Reserpingabe er-

mittelt. Danach erhielt ein Versuchstier 9 x 0,1 mg Reserpin/kg i.m. in Abständen von 24 Std. und am letzten Behandlungstage i.v. Injektionen von 7,5 und 30 mcg Clonidin/kg im Abstand von 1 Std. Zwei weitere Versuchstiere wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit jeweils 0,3 mg Reserpin/kg vorbehandelt. 3 Std. nach der zweiten Reserpingabe wurden 7,5; 30 und 120 mcg Clonidin/kg i.v. in Abständen von 1 Std. injiziert. Das vierte Tier erhielt 4 x 0,3 mg Reserpin/kg und das fünfte 5 x 1 mg Reserpin/kg jeweils in Abständen von 24 Std. Bei den ersten drei Versuchstieren erfolgte die Registrierung der Blutdruckwerte nach Reserpin jeweils vor den Clonidininjektionen.

Aufgrund der Ergebnisse der orientierenden Versuche wurden zwei weitere Versuchsreihen durchgeführt. In sieben K o n t r o l l - v e r s u c h e n m i t C l o n i d i n (S e r i e K) wurden die Tiere in der oben beschriebenen Weise präpariert. 24 Std. später erhielten sie nach Registrierung der Ausgangswerte des Blutdrucks, der Herzfrequenz und des EKG Injektionen von 2,5; 7,5 und 30 mcg Clonidin/kg in Abständen von 60 min. Die ersten Injektionen wurden in der für den Menschen vorgeschriebenen Zeit von 10 min durchgeführt. Die Gabe der nur theoretisch interessanten Dosis von 30 mcg/kg erfolgte in 1 min. 30 min vor jeder Clonidininjektion erhielten die Tiere 0,1 mg Nikotin/kg und 15 min vor Clonidin 1, 2 und 4 mcg Noradrenalin/kg i.v. in Abständen von 5 min.

V e r s u c h e m i t R e s e r p i n u n d C l o n i d i n (S e r i e R) wurden vier Wochen später an denselben Versuchstieren durchgeführt. In dieser Zeit wurden sie im Tierstall normal gehalten und gefüttert. Vor Versuchsbeginn erhielten sie zwei Injektionen von 0,3 mg Reserpin/kg im Abstand von 24 Std. Die erste Injektion erfolgte i.m., die zweite wurde 2 Std. vor Versuchsbeginn i.v. verabfolgt. Am Tage vor dem Versuch erfolgte außerdem die Präparation der A. und V. saphena an dem noch nicht operierten Lauf. Das Versuchsschema mit Clonidin, Nikotin und Noradrenalin entsprach dem Schema der Kontrollversuche.

Ausgewertet werden der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz. Die statistische Sicherung der Versuchsergebnisse erfolgte mit dem t-Test nach STUDENT.

Folgende Präparate wurden benutzt: Reserpin (Serpasil^{R} Amp. 1 %), Clonidin (Catapresan^{R} Amp. 0,015 % für die Injektionen von 30 mcg/kg und in 1:10 Verdünnung in physiologischer Kochsalzlösung für die Dosen von 2,5 und 7,5 mcg/kg), Nikotin-Bitartrat und L-Noradrenalin-Bitartrat (Reinsubstanzen), Halothan (Halothan^{R} "Hoechst"), Stickoxydul pro narcosi "Hoechst". Die Dosisangaben für Nikotin und Noradrenalin beziehen sich auf die Basen. Alle Injektionen erfolgten in die V. saphena.

E R G E B N I S S E

1. O r i e n t i e r e n d e V e r s u c h e m i t R e s e r p i n u n d C l o n i d i n

a) Orientierende Versuche mit Reserpin

Zur Ermittlung einer für die Reserpinvorbehandlung geeigneten Dosis werden fünf orientierende Versuche mit steigenden Reserpindosen durchgeführt.

Ein Zwergschwein erhielt neun Injektionen von 0,1 mg Reserpin/kg i.m. in Abständen von 24 Std. 2 Std. nach der ersten Injektion zeigte das Tier eine deutlich veränderte Bewußtseinslage, Benommenheit, verminderte Fluchtbereitschaft, Schwierigkeiten beim Stehen und Tendenz zur Seitenlage. Bei Provokation war das Tier in der Lage aufzustehen. Die stärksten Veränderungen traten 4-6 Std. nach Reserpingabe ein: Seitenlage, die auch bei Provokation bestehen blieb, Trägheit bis Aufhebung der direkten und konsensuellen Lichtreaktionen der Pupillen, Ptosis, Hypersalivation. Eine Beeinflussung der Stammganglien machte sich durch Ruhetremor bemerkbar. 24 Std. nach Reserpingabe waren Tremor und Bevorzugung der Seitenlage immer noch deutlich vorhanden und die Lichtreaktionen der Pupillen aufgehoben.

Träge Fluchtreaktionen waren Ausdruck einer wieder steigenden Mobilität. Nach weiteren Gaben von 0,1 mg Reserpin/kg wiederholten sich die oben beschriebenen Erscheinungen mit zunehmender Intensität und Dauer der Benommenheit. Außerdem traten im Laufe der Behandlung Diarrhoen auf. Nach Absetzen des Pharmakons war das Tier nach vier Tagen vollständig erholt.

Zwei weitere Versuchstiere erhielten zwei Injektionen von 0,3 mg Reserpin/kg i.m. im Abstand von 24 Std. 2 Std. nach der ersten Reserpingabe war im Vergleich zu dem Tier, das 0,1 mg/kg erhalten hatte, kein sicherer Unterschied festzustellen. Das Wirkungs-

maximum trat auch in diesen Versuchen in 4-6 Std. ein. Die Trübung des Bewußtseins und der Tremor waren eindeutig stärker als nach 0,1 mg/kg. Nach 24 Std. wurde eine teilweise Erholung registriert. Die zweite Gabe von 0,3 mg Reserpin/kg nach 24 Std. erzeugte die gleichen Erscheinungen. Nach Absetzen ließen die Störungen kontinuierlich nach. Eine völlige Restitution erfolgte erst nach acht bis zehn Tagen.

Das vierte Versuchstier erhielt vier Injektionen von 0,3 mg Reserpin/kg i.m. in Abständen von 24 Std. Acht Tage nach der letzten Injektion zeigte das Schwein noch eine deutliche Bewußtseinstrübung.

Das fünfte Zwergschwein erhielt fünf Injektionen von 1 mg Reserpin/kg i.m. an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Bis zur 24. Std. nach der ersten Injektion zeigte das Tier qualitativ annähernd die gleichen Wirkungen wie nach der ersten Gabe von 0,3 mg/kg. Erst nach mehrmaliger Reserpingabe in Abständen von 24 Std. kam es zu einer zunehmenden Bewußtseinstrübung, anhaltender Seitenlage und starkem Tremor. Am fünften Beahndlungstage verweigerte das Tier die Aufnahme von Nahrung und Flüssigkeit. Das Tier verendete zwei Tage nach der letzten Injektion trotz wiederholter parenteraler Flüssigkeitszufuhr.

Ein Vergleich der B l u t d r u c k w e r t e vor und nach Reserpinzufuhr ergab in den Versuchen mit 2 x 0,3 mg Reserpin/kg einen Blutdruckabfall um 38,5 % und in dem Versuch mit 9 x 0,1 mg/kg einen Abfall um 51,5 %.

b) Orientierende Versuche mit Clonidin nach Vorbehandlung mit Reserpin

Nach Clonidininjektionen wurden bei den ersten drei Versuchstieren mit Reserpinvorbehandlung (vgl. Methode) in der Nachbeobachtungszeit von 14 Tagen keine zusätzlichen Veränderungen des Verhaltens registriert.

Der Blutdruck war nach 7,5 mcg Clonidin/kg i.v. nach kurzfristigem initialem Anstieg in der Beobachtungszeit von 60 min eundeutig gesenkt. Nach 30-120 mcg/kg blieb der Blutdruckanstieg bis zur 30. min im Vergleich zur Ausgangslage erhöht.

2. Kontrollversuche mit Clonidin (Serie K)

Aufgrund der orientierenden Versuche wurde eine Kontrollserie mit 2,5 mcg Clonidin/kg, entsprechend der empfohlenen therapeutischen Einzeldosis bei einem 60 kg schweren Menschen, mit 7,5 mcg/kg, der durchschnittlichen Tagesdosis beim Menschen, und mit der nur theoretisch interessanten Dosis von 30 mcg/kg durchgeführt. Die Injektionen wurden in Abständen von 60 min appliziert (vgl. Methode).

Es zeigte sich, daß Injektionen von 2,5 mcg Clonidin/kg an nicht vorbehandelten Tieren nur einen initialen Blutdruckanstieg erzeugten (Abb. 1). Eine signifikante Senkung des Blutdrucks über 60 min Dauer wurde nur mit der Dosis von 7,5 mcg/kg erreicht. Nach Gaben von 30 mcg/kg zeigte sich eine geringfügige Blutdrucksenkung erst nach einer länger anhaltenden Blutdrucksteigerung von 20 min Dauer. Eine signifikante Bradykardie war nach Injektionen von 2,5 und 7,5 mcg/kg nur in den ersten 5 min zu verzeichnen, während die Dosis von 30 mcg/kg eine deutliche, statistisch gesicherte Bradykardie erzeugte, die in der ganzen Beobachtungszeit von 20 min bestehen blieb (Abb. 2).

Die blutdrucksteigernden Wirkungen von Noradrenalin und Nikotin wurden nach Injektionen von 2,5 und 7,5 mcg Clonidin/kg nicht beeinflußt.

3. Versuche mit Reserpin und Clonidin (Serie R)

a) Wirkungen von Reserpin

Die Behandlung mit 2 x 0,3 mg Reserpin/kg führte zu einer signifikanten Blutdrucksenkung und Bradykardie, wie auf der Abb. 3 dargestellt. Noradrenalin blieb in seiner blutdrucksteigernden Wirkung unbeeinflußt: Die maximal erreichten Blutdruckwerte nach Gaben von 1-4 mcg Noradrenalin/kg waren in den Versuchen nach Reserpinbehandlung im Vergleich zu den Kontrollversuchen nicht abgeschwächt. Die Abb. 4 zeigt, daß die blutdrucksteigernde Wirkung von 0,1 mg Nikotin/kg nach Reserpinvorbehandlung ebenfalls unvermindert war.

b) Wirkungen von Clonidin nach Vorbehandlung mit Reserpin

Gaben von 2,5 mcg Clonidin/kg erzeugten nach Vorbehandlung mit 2 x 0,3 mg Reserpin/kg im Gegensatz zu unvorbehandelten Tieren eine geringe aber signifikante Blutdrucksenkung (Abb. 1). Die Blutdruckwirkungen von 7,5 mcg/kg stimmten in % der jeweiligen Ausgangslagen annähernd mit den in der Kontrollserie registrierten Effekten überein. Nach 30 mcg/kg war in der Beobachtungszeit von 20 min nur ein Blutdruckanstieg zu verzeichnen. Alle injizierten Dosen führten zu einer signifikanten Verlangsamung der Herzfrequenz (Abb. 2).

Wie in den Kontrollversuchen waren die blutdrucksteigernden Wirkungen von Noradrenalin unverändert.

Im Gegensatz dazu war die blutdrucksteigernde Nikotinwirkung in der 30. min nach Gaben von 2,5 und 7,5 mcg Clonidin/kg bei den vorbehandelten Tieren signifikant geringer als bei den Kontrollen (Abb. 4).

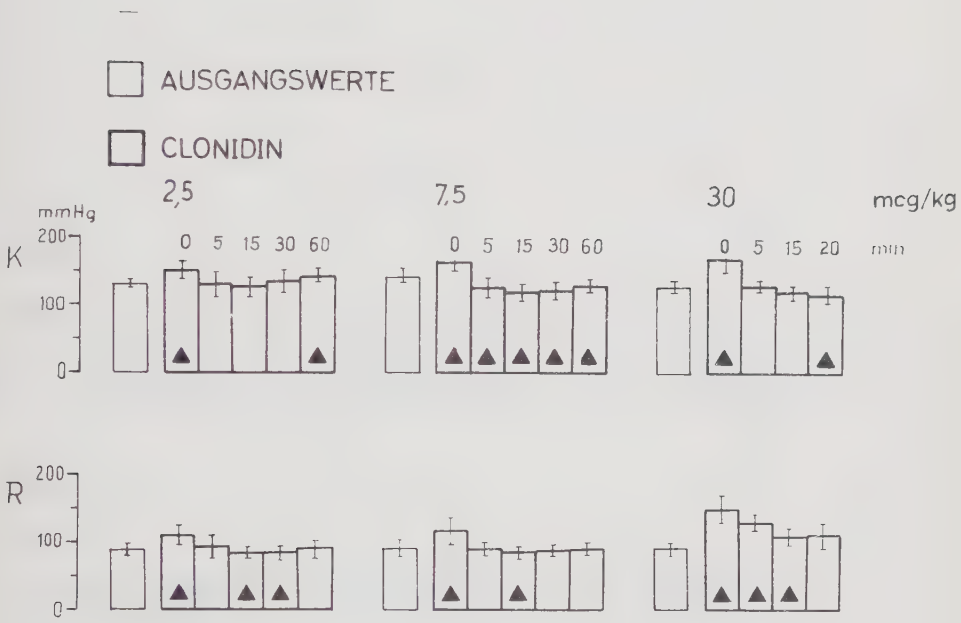

Abb. 1: Wirkungen von 2,5-30 mcg Clonidin/kg nach Vorbehandlung mit 2 x 0,3 mg Reserpin/kg auf den mittleren arteriellen Blutdruck. K = Kontrollversuche. R = Reserpin. O = maximal erreichte Blutdruckwerte während der Injektionen und in der ersten min danach. ▲ = p zumindest $<0{,}05$ im Vergleich zur Ausgangslage hinsichtlich Blutdruckanstieg oder -senkung.

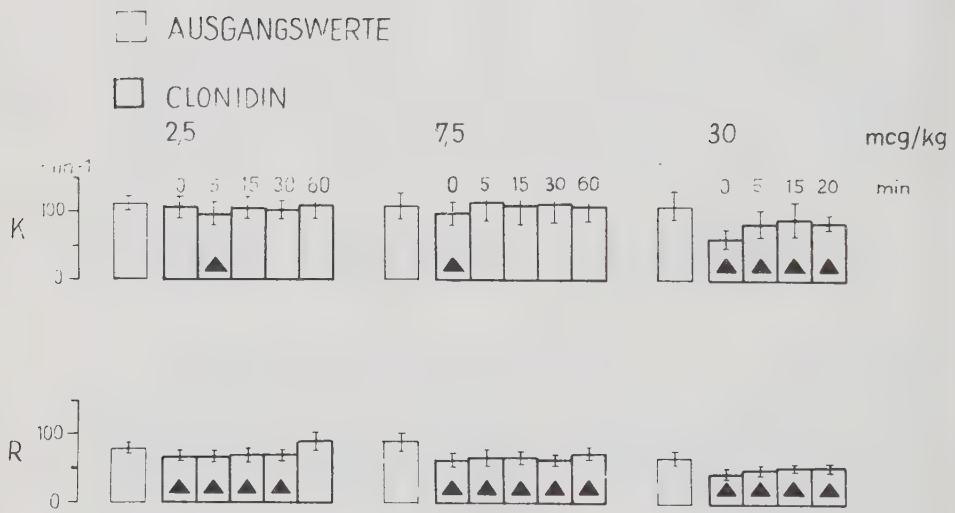

Abb. 2: Wirkungen von 2,5-30 mcg Clonidin/kg nach Vorbehandlung mit 2 x 0,3 mg Reserpin/kg auf die Herzfrequenz wacher Zwergschweine. Darstellung wie in Abb. 1.

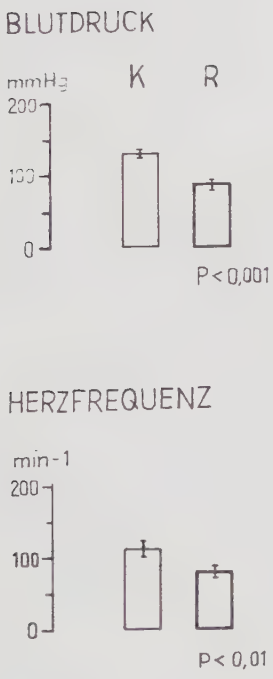

Abb. 3: Der Einfluß einer Vorbehandlung mit 2 x 0,3 mg Reserpin/kg auf den mittleren arteriellen Blutdruck und die Herzfrequenz wacher Zwergschweine.
K = Kontrollversuche. R = Reserpin.
Signifikanzen im Vergleich zu den Kontrollen.

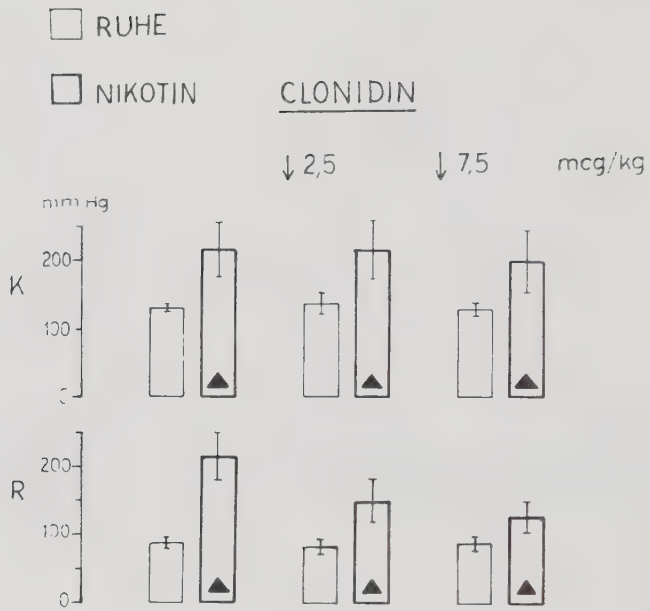

Abb. 4: Die blutdrucksteigernden Wirkungen von 0,1 mg Nikotin/kg vor und nach Clonidingaben an unvorbehandelten wachen Zwergschweinen (K) und nach Vorbehandlung mit 2 x 0,3 mg Reserpin/kg (R). ▲ = p zumindest $<0,05$ im Vergleich zum Ruhewert.

D I S K U S S I O N

Ein Vergleich der vorliegenden Befunde an wachen Zwergschweinen mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen an narkotisierten Katzen (TAUBERGER u. Mirarb., 1976b) ergab, daß die blutdrucksenkenden Effekte einer Vorbehandlung mit 2 x 0,3 mg Reserpin/kg annährend übereinstimmten: Bei Zwergschweinen wurde eine mittlere Blutdrucksenkung um 33,7 % der Kontrollwerte registriert und bei Katzen 32,8 %.

Andererseits war die Kombination von Reserpin mit Clonidin bei Zwergschweinen effektiver als bei Katzen. Die Dosis von 2,5 mcg Clonidin/kg, die der therapeutischen Einzeldosis beim Menschen entspricht, wirkte bei vorbehandelten Zwergschweinen signifikant blutdrucksenkend, während bei Katzen bis zur Dosis von 30 mcg Clonidin/kg keine weitere Senkung des nach Reserpingaben abgefallenen Blutdrucks registriert wurde.

Der Wirkungsmechanismus von Clonidin besteht nach Untersuchungen anderer Autoren hauptsächlich in einer Bahnung zentraler pressorezeptorischer Schaltstellen (KOBINGER u. WALLAND, 1972; WALLAND u. Mitarb., 1974; HAEUSLER, 1973; KORNER u. Mitarb., 1974; SLEIGHT u. Mitarb., 1975). Wahrscheinlich handelt es sich um die Folge einer Stimulierung zentraler α-adrenerger Rezeptoren (HAEUSLER, 1973; SCHMITT u. Mitarb., 1973; ANDERSON u. Mitarb., 1974; WALLAND u. Mitarb., 1974; SLEIGHT u. Mitarb., 1975).

Die vorliegenden Versuche bestätigen die Auffassung anderer Autoren (HAEUSLER, 1974; TAUBERGER u. Mitarb., 1976b), daß die zentrale Clonidinwirkung im Gegensatz zu Befunden an sympathischen Nervenendigungen (STARKE u. SCHÜMANN, 1971; WERNER u. Mitarb., 1972; STARKE u. Mitarb., 1974; PACHA u. Mitarb., 1975) nicht auf einer indirekten sympathomimetischen Wirkung beruht: Da es nach Reserpinvorbehandlung und der damit verbundenen Verminderung des Noradrenalingehalts im Gehirn nicht zu einer Abschwächung, sondern einer Verstärkung der blutdurcksenkenden Wirkung von 2,5 mcg

Clonidin/kg kam, sprechen die vorliegenden Versuche für einen postsynaptischen Angriffspunkt von Clonidin, d.h. für eine direkte Stimulierung zentraler α-Adrenorezeptoren.

Im Gegensatz dazu ist die Hemmung der blutdrucksteigernden Nikotinwirkung nach Reserpinvorbehandlung und Clonidingaben wahrscheinlich auf einen peripheren Wirkungsmechanismus zurückzuführen. Bei narkotisierten Katzen trat sie bereits nach alleiniger Clonidingabe auf und war nach Reserpinvorbehandlung signifikant verstärkt (TAUBERGER u. Mitarb., 1976b). In diesem Falle spielten zusätzliche Faktoren wie Narkose und Relaxierung mit Succinylcholin eine Rolle, die in den vorliegenden Versuchen vermieden wurden. Da ein Zusammenhang mit der zentralen sympathicusdämpfenden Clonidinwirkung bei Katzen nicht bestand und eine Dämpfung peripherer α-Adrenorezeptoren aufgrund der unveränderten Noradrenalinwirkung nach Reserpin und Clonidin weder bei Katzen noch bei Zwergschweinen registriert wurde, war die Hemmung des blutdrucksteigernden Nikotineffekts wahrscheinlich Folge einer verminderten Adrenalinfreisetzung in den Nebennieren. Dabei könnte es sich um einen peripheren anticholinergen Wirkungsmechanismus handeln.

Untersuchungen an isolierten Organen haben nämlich gezeigt, daß Clonidin bereits in sehr niedrigen Konzentrationen zu einer Hemmung der Transmitterfreisetzung an cholinergen Nervenendigungen führt (WERNER u. Mitarb., 1972). Die Verminderung der Adrenalinausschüttung nach Clonidin könnte also auf einer Hemmung der Acetylcholinfreisetzung in den Nebennieren beruhen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In zwölf Versuchen an wachen Zwergschweinen (Göttinger Miniaturschweine) im Gewicht von 9,5 - 24 kg wurden die Wirkungen von Reserpin, Clonidin und einer Kombination von Reserpin und Clonidin untersucht. Registriert wurden der mittlere arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz und das EKG.

Die Versuche ergaben, daß der Kreislauf von Zwergschweinen gut auf Reserpin anspricht. Eine Vorbehandlung mit neun Injektionen von 0,1 mg Reserpin/kg/die i.m. führte zu einem Blutdruckabfall um 51,5 % und eine Vorbehandlung mit 2 x 0,3 mg/kg im Abstand von 24 Std. zu einer Blutdrucksenkung um 38,5 % der Ausgangswerte.

Injektionen von 2,5 mcg Clonidin/kg i.v., entsprechend der therapeutischen Einzeldosis beim Menschen, führten nach Vorbehandlung mit 2 x 0,3 mg Reserpin/kg im Gegensatz zu Kontrollversuchen zu einer signifikanten Blutdrucksenkung, einer Bradykardie von 60 min Dauer und einer Hemmung der blutdrucksteigernden Nikotinwirkung. 7,5 mcg Clonidin/kg erzeugten ebenfalls nach initialem Blutdruckanstieg einen länger anhaltenden Blutdruckabfall, während nach 30 mcg/kg nur ein Blutdruckanstieg registriert wurde.

Übereinstimmend mit den Befunden anderer Autoren an narkotisierten Katzen sprechen die Versuche dafür, daß der zentralnervöse Wirkungsmechanismus von Clonidin nicht auf einer indirekten sympathomimetischen Wirkung, sondern auf einer direkten Stimulierung von α-Adrenorezeptoren beruht. Dagegen ist die Hemmung der blutdrucksteigernden Nikotinwirkung wahrscheinlich Folge einer Verminderung der Adrenalinfreisetzung in den Nebennieren. Dabei könnte es sich um einen peripheren anticholinergen Wirkungsmechanismus von Clonidin handeln.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ANDERSON, C., STONE, T.W.: On the mechanism of action of Clonidin: effects on single central neurones. Brit. J. Pharmacol. 51, 359 (1974).

BOHN, F.K. u. HENNER, S.: Elektrokardiographische Untersuchungen bei Miniaturschweinen. Z. f. ges. exper. Med. 145, 356 (1968).

ENGELHARDT v., W.: Untersuchungen am Schwein über die Systolen- und Diastolendauer des Herzens und über den Blutdruck in Ruhe und während der Erholung nach körperlicher Belastung. Zbl. vet. Med. 10, 39 (1963).

HAEUSLER, G.: Activation of the central pathway of the baroreceptor reflex, a possible mechanism of the hypertensive action of clonidine. Naunyn.-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 278, 231 (1973).

HAEUSLER, G.: Clonidine-induced inhibition of sympathetic nerve activity: no indication for a central presynaptic or an indirect sympathomimetic mode of action. Naunyn.-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 286, 97 (1974).

HOHNS, H.: Physiologische Untersuchungen des Herz-Kreislaufsystems an Schweinen verschiedener Rasse. Inaugural-Dissertation, Göttingen (1970).

KOBINGER, W. and WALLAND, A.: Facilitation of vagal reflex bradycardia by an action of clonidine on central receptors. Eur. J. Pharmacol. 19, 210 (1972).

KORNER, P.I., OLIVER, J.R., SLEIGHT, P., CHALMERS, J.P. and ROBINSON, J.S.: Effects of clonidine on the baroreceptor-heart rate reflex and on single aortic baroreceptor fibre discharge. Eur. J. Pharmacol. 28, 189 (1974).

LUMB, G. and SINGLETARY, H.P.: Blood Supply to the atrioventricular Node and Bundle of His: a comparative Study in Pig, Dog and Man. Americ. J. Path. 41, 65 (1962).

PACHA, W., SALZMANN, R. and SCHOLTISIK, G.: Inhibitory effects of clonidine and BS 100-141 on responses to sympathetic nerve stimulation in cats and rabbits. Brit. J. Pharmacol. 53, 513 (1975).

SLEIGHT, P., WEST, M.J., KORNER, P.I., OLIVER, J.R., CHALMERS, J.P. and ROBINSON, J.L.: The Action of Clonidine on the Baroreflex Control of Heart Rate in conscious Animals and Man, and on single aortic Baroreceptor Discharge in the Rabbit. Arch. int. Pharmacodyn. 214, 4 (1975).

SCHMITT, H., SCHMITT, M. and FENARD, S.: Action of adrenergic blocking drugs in the sympathetic centres and their interactions with the central sympatho-inhibitory effect of clonidine. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 23, 40 (1973).

STARKE, K. und SCHÜMANN, H.J.: Zur peripheren sympathicushemmenden Wirkung des Clonidins. Experientia 27, 70 (1971).

TAUBERGER, G., FLORY, P.-J. u. VOLKERT, W.: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Clonidin (Catapresan^{R}). Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) (1976a), im Druck.

TAUBERGER, G., THONEICK, H.-U. u. DÜLME, H.-J.: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Clonidin (Catapresan^{R}) nach Vorbehandlung mit Reserpin (Serpasil^{R}) an narkotisierten Katzen. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) (1976b), im Druck.

TAUBERGER, G., SCHOOG, M., MEHREN, W., MERGLER, G. u. MOUSSAWI, M.: Untersuchungen des Diastolen/Systolen-Quotienten und des relativen Herzgewichts an wachen ungestreßten Zwergschweinen (Göttinger Miniaturschwein). Z. f. ges. exper. Med. (1976c), im Druck.

WALLAND, A., KOBINGER, W. and CSONGRADY, A.: Action of Clonidine on Baroreceptor Reflexes in conscious dogs. Eur. J. Pharmacol. 26, 184 (1974).

WERNER, K., STARKE, K. and SCHÜMANN, H.J.: Actions of Clonidine and 2-(2-Methyl-6-Ethyl-Cyclohexylamino)-2-Oxazoline on post-ganglionic nerves. Arch. int. Pharmacodyn. 195, 282 (1972).

Herrn Professor Dr. med. G. TAUBERGER danke ich für die Überlassung des Themas, besonders herzlich aber für die Anleitung und Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche und bei der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. A. W. v. EIFF danke ich für die Übernahme des zweiten Gutachtens.

L E B E N S L A U F

Am 7. November 1951 wurde ich in Cape Coast, Ghana, geboren. Die Einschulung in die katholische Volksschule in Saltpond, Ghana, erfolgte im Januar 1957. 1960 wechselte ich in die "Christ the King International School" in Accra, Ghana, über. Von 1962 bis 1965 besuchte ich die "Ecole St. Honoré d'Eylau" in Paris. Von 1965 bis 1967 war ich in der Internationalen Schule in Hamburg. Am Ende des Jahres 1967 kehrte ich in meine Heimat zurück. Dort besuchte ich das "St. Augustine's College" in Cape Coast, wo ich im Juni 1968 die O-level Prüfung ablegte. Im Juli 1970 bestand ich die A-level Prüfung, die dem Abitur entspricht. Die Immatrikulation an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn erfolgte im Oktober 1970 für das Studium der Medizin. Im April 1971 erhielt ich ein Stipendium vom Institut für Begabtenförderung der Konrad-Adenauer-Stiftung. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich im Juli 1971 und die Ärztliche Vorprüfung im März 1973 ab. Im Rahmen einer Tätigkeit als studentische Hilfskraft am Pharmakologischen Institut der Universität Bonn vom 1.4.1974 bis 31.3.1975 wurde der experimentelle Teil dieser Arbeit unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. G. TAUBERGER abgeschlossen. Am 13. Juli 1976 bestand ich die Ärztliche Prüfung.